

Relazione presentata a Genova
All'incontro del 6/4/2005 organizzato dal Gruppo LES Genova e Liguria

**Immunità intestinale nella normalità e nell' autoimmunità.
Relazione con la flora batterica commensale.**

Dott. Maria Teresa Corsetti
Divisione di Ematologia 1
Ospedale San Martino di Genova
mariateresa.corsetti@hsanmartino.it

L'importanza della dieta per il nostro stato di salute è sicuramente cosa nota a tutti. Numerosi lavori scientifici relativamente recenti stanno permettendo di focalizzare su alcuni aspetti della nostra alimentazione, dando nuove conoscenze e, speriamo, dando anche la possibilità di cambiare in meglio le nostre abitudini alimentari. Ad esempio, viene sempre più riconosciuta la funzione immunologica dell'intestino, riconoscendo così a questo organo una influenza generale sul nostro stato di salute. Particolarmente interessante appare come alcuni squilibri delle funzioni immunitarie associate all'intestino abbiano un riflesso su alcune malattie croniche autoimmunitarie.

Funzioni immunitarie dell'intestino

La larga superficie che è a contatto con il contenuto intestinale è ricoperta da un pavimento di cellule (epitelio colonnare) che permette un efficiente assorbimento dei nutrienti, ma è anche potenzialmente soggetto a invasione da parte di microrganismi dannosi. Quindi un network immunologico altamente specializzato detto GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue o Tessuto Linfoide associato all'Intestino) è strettamente interconnesso al tubo digerente per provvedere la protezione contro i microrganismi patogeni. Il SISTEMA IMMUNITARIO INTESTINALE si trova sempre dinanzi al dilemma se intervenire contro antigeni dannosi (batteri o virus patogeni) oppure se diventare tollerante contro antigeni che non hanno un significato dannoso (proteine alimentari e flora batterica "normale" o commensale). Si sa infatti da lungo tempo che le cellule immunitarie non reagiscono contro le proteine alimentari perché sviluppano

una forma particolare di non-reazione immunitaria detta TOLLERANZA ORALE. La conseguenza della rottura della tolleranza orale verso alcune proteine alimentari è esemplificata dalla CELIACHIA o MORBO CELIACO in cui le cellule immunitarie intestinali reagiscono contro la GLIADINA, proteina contenuta nel glutine del grano e innescano una reazione immunitaria, con tutti i sintomi che ne conseguono. Questa condizione infiammatoria può essere interrotta solo con una dieta completamente priva di cereali che contengono gliadina. Meccanismi simili vengono ora sospettati anche per altre proteine alimentari. Studi per ora preliminari mettono in relazione la perdita di tolleranza orale per alcuni antigeni alimentari e malattie autoimmunitarie come il diabete giovanile (Ref. 7 e 15).

La flora batterica intestinale e la sua influenza sul sistema immunitario

Il sistema immunitario intestinale mantiene uno stretto controllo sulla flora batterica residente (commensale). Questi batteri sono essenziali per le normali funzioni intestinali, ma al tempo stesso potrebbero costituire un rischio potenziale all'integrità intestinale, soprattutto in condizioni che portassero all'espansione varietà di microrganismi presenti di cui alcuni con significato potenzialmente patologico. Studi sempre più numerosi hanno mostrato l'importanza della flora batterica nel mantenere la corretta omeostasi nel nostro sistema digestivo, sia per il corretto assorbimento di alcuni nutrienti, sia per la regolazione del sistema immunitario intestinale (Ref. 1, 4, 13). Questa funzione fu riconosciuta addirittura

fin dagli albori del secolo scorso, nel 1908, quando Elia Metnikoff comprese che alcune disfunzioni potevano essere causate da uno stato di "tossicosi" derivante da una flora intestinale non corretta e che si poteva correggere questo stato con l'uso di alcuni "fermenti alimentari". Fu così che nacque il termine disbiosi (dis = non corretto, bios = organismo vivente) in contrasto a "eubiosi" per indicare un corretta composizione della flora intestinale. Si calcola che la flora intestinale sia composta in un organismo normale da 10.000 a 100.000 miliardi di batteri, cioè circa 10 volte tanto la quantità di cellule che compongono l'organismo stesso. Essa ha una composizione così articolata:

90% circa batteri anaerobi stretti tra cui Bifidobacteria e Bacterioidi

10% di anaerobi facoltativi tra cui Lactobacilli, Enterococchi e E.Coli

una piccola quantità di altri batteri tra cui Protei, Clostridi, Stafilococchi, Streptococchi e lieviti tra cui Candida.

Ma cosa può alterare l'equilibrio delle varie specie di batteri fra loro e causare la prevalenza di popolazioni batteriche che dovrebbero essere solo minoritarie? Diversi fattori possono avere un ruolo.

Tra questi riportiamo:

- a) errori alimentari
- b) terapie antibiotiche protratte
- c) trattamenti farmacologici cronici di altra natura

Altri fattori potenzialmente dannosi:

- d) tossici
- e) iper-ipo-cloridia
- f) pancreatopatie
- g) patologie delle vie biliari
- h) micosi
- i) diabete
- j) alterazioni della motilità intestinale
- k) stress psichico

Alimentazione, flora batterica ed autoimmunità

Riguardo alla prima e forse più importante causa elencata, e cioè gli errori alimentari nuove evidenze sembrano indicare che alimenti finora insospettabili, specie se assunti in maniera forse non congrua, cioè troppo presto o in quantità troppo elevata possono addirittura scatenare una reazione autoimmunitaria. Ad esempio uno studio su bambini Svedesi, presi come modello di bambini al rivelano rispetto ad un analogo gruppo di bambini Estoni (provenienti cioè da area geografica con un

minore reddito) presentano alterazioni della flora intestinale, correlata ad una precoce introduzione del latte artificiale nella dieta. E' molto interessante il fatto che una introduzione di latte vaccino o suoi derivati come le formule per lo svezzamento artificiale, è associato ad una insorgenza maggiore di diabete di tipo 1, o diabete giovanile, che è una patologia a genesi autoimmunitaria (Ref. 1, 7, 15).

Riguardo alle problematiche inerenti l'influenza della dieta nel condizionare l'immunità intestinale e la flora commensale intestinale dati interessanti appaiono provenire da esperienze su persone affette da ARTRITE REUMATOIDE. Si è visto in realtà che sottoponendo questi soggetti per lungo tempo ad una dieta prolungata con totale assenza di proteine animali la sintomatologia migliorava in modo sorprendente(Ref 8). Questo si associava anche ad un cambiamento significativo della flora commensale intestinale (Ref. 11). Non è chiaro come questi fattori siano correlati tra di loro, così come non si sa perchè in altri casi l'assunzione alimentare di particolari proteine può portare ad una tollerizzazione verso le proteine stesse. La presentazione dell'antigene proteico in ambiente immunologico intestinale avrebbe quindi una funzione tollerizzante (Ref 6).

Come si sospetta di avere una situazione di disbiosi intestinale

Un'alterato equilibrio nelle popolazioni di flora commensale non è considerato di per sè una vera e propria malattia ma piuttosto un fattore predisponente a "problemi" successivi e non esistono veri e propri test per misurare questa condizione. Le colture di germi intestinali secondo le metodiche classiche (coprocultura) non sono infatti utili per questo scopo. Generalmente si sospetta l'instaurarsi di tale condizione per turbe intestinali anche lievi del transito se prolungate nel tempo (stipsi o diarrea non spiegabili direttamente per altre cause) oppure infiammazioni ricorrenti, le cosiddette "coliti", specialmente se insorte dopo trattamenti antibiotici prolungati o in presenza di errori alimentari protratti. Semplicemente a volte si adotta il criterio ex adjuvantibus, in cui si propone una supplementazione con probiotici e/o prebiotici e si vede se la sintomatologia migliora. A questo proposito ci vengono in aiuto i dati della letteratura scientifica.

Utilizzo dei prebiotici e probiotici: sperimentazioni e clinica

È ormai accertato che i batteri probiotici sono efficaci nel trattamento di alcune malattie infiammatorie intestinali. Le cellule dendritiche hanno un ruolo pilota nel riconoscimento batterico precoce, nell'induzione di tolleranza e nella formazione della risposta dei linfociti T. Alcuni studi inoltre dimostrano che queste cellule hanno un ruolo centrale nel mediare gli effetti dei probiotici. In un recente studio hanno analizzato se differenti ceppi di probiotici potessero avere un effetto diverso sulle cellule dendritiche. Per far questo componenti batteriche provenienti da 8 ceppi probiotici diversi sono stati messi in coltura con cellule immunitarie intestinali (maggiormente cellule dendritiche e linfociti). I risultati hanno chiaramente mostrato l'effetto immunomodulatorio di effetto tollerizzante del materiale batterico (misurato attraverso lo stimolo alla produzione di IL-10 e diminuzione della molecola CD80). Misurati separatamente, questi effetti furono più marcati da parte dei Bifidobacteria. La conclusione degli autori suggerisce l'effetto dei probiotici nell'indirizzare verso la tolleranza la risposta immunitaria particolarmente delle cellule dendritiche (Ref. 8, 15). Affinchè i PROBIOTICI possano modulare la risposta immune è necessario che queste popolazioni arrivino e colonizzino, cioè aumentino di numero nella loro sede intestinale. Per far ciò è necessario che questi batteri abbiano a loro disposizione ciò di cui necessitano per moltiplicarsi. E' particolarmente importante a questo proposito la presenza di alcune fibre solubili, non digerite e non assorbite dall'intestino umano, che però sono essenziali per i probiotici. Tra queste ricordiamo l'inulina e sderivati come l'oligofruztosio. Tali fibre sono anche conosciute con il nome di PREBIOTICI. Un recente studio ha mostrato infatti che mentre la somministrazione separata di prebiotici oppure di probiotici mostrava un'effetto sia sulla produzione di immunoglobuline secretorie che nella normalizzazione del rapporto CD4:CD8 (Ref 12). Gli effetti immunologici dei probiotici sono stati anche studiati nei pazienti sottoposti a trapianto di midollo osseo, in cui uno dei maggiori problemi del post trapianto è una infiammazione acuta dell'intestino su base immunitaria (cosiddetta Graft-versus-Host, in cui le cellule immunitarie derivanti dal donatore aggrediscono gli organi del trapiantato).

L'introduzione nella dieta di probiotici ha diminuito l'intensità di questa infiammazione (Ref 5).

Conclusioni

Il sistema immunitario intestinale, o GALT, è una parte importantissima del sistema immunitario generale sia perchè ne rappresenta l'80% circa, sia perchè si trova a dover discriminare continuamente se agire in senso infiammatorio (sostanze tossiche o batteri pericolosi) o in senso di tolleranza (alimenti o flora commensale) (Ref 2,3,9,13). Se pensiamo che un individuo normale ingerisce diversi quintali di cibo all'anno e che nel nostro intestino risiedono migliaia di miliardi di batteri possiamo ben capire l'entità del lavoro che tale sistema svolge. Affinchè tutto si svolga nel modo migliore per la nostra salute, tutti gli elementi che fanno parte del sistema, e cioè cibo, intestino, sistema immunitario e flora commensale si devono influenzare a vicenda nel modo corretto. In particolare, l'equilibrio di questa parte l'organismo non ha solo un effetto locale ma influenza profondamente la nostra salute. È perciò degna di speciale attenzione sia da parte dei medici che da parte, ovviamente, dei pazienti che sono sempre i primi attori e responsabili della propria salute.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Brandtzaeg PE. - Current understanding of gastrointestinal immunoregulation and its relation to food allergy - Ann N Y Acad Sci. 2002 May;964:13-45. Review.
- 2) Campieri M, Gionchetti P. - Bacteria as the cause of ulcerative colitis - Gut. 2001 Jan;48(1):132-5. Review.
- 3) Duchmann R, May E, Heike M, Knolle P, Neurath M, Meyer zum Buschenfelde KH. - T cell specificity and cross reactivity towards enterobacteria, bacteroides, bifidobacterium, and antigens from resident intestinal flora in humans - Gut 1999 Jun;44(6):812-8.
- 4) Garside P, Mowat AM, Khoruts A - Oral tolerance in disease - Gut 1999 Jan;44(1):137-42. Review.

- 5) Gerbitz A, Schultz M, Wilke A, Linde HJ, Scholmerich J, Andreesen R, Holler E. - Probiotic effects on experimental graft-versus-host disease: let them eat yogurt. - Blood 2004 Jun 1;103(11):4365-7.
- 6) Kellermann SA, McEvoy LM - The Peyer's patch microenvironment suppresses T cell responses to chemokines and other stimuli - J Immunol 2001 Jul 15;167(2):682-90
- 7) Kolb H, Pozzilli P. - Cow's milk and type I diabetes: the gut immune system deserves attention. - Immunol Today 1999 Mar;20(3):108-10.
- 8) Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, Laerum E, Eek M, Mowinkel P, Hovi K, Forre O - Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis - Lancet 1991 Oct 12;338(8772):899-902.
- 9) Macpherson AJ, Gatto D, Sainsbury E, Harriman GR, Hengartner H, Zinkernagel RM - A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria - Science 2000 Jun 23;288(5474):2222-6
- 10) Nagata S, McKenzie C, Pender SL, Bajaj-Elliott M, Fairclough PD, Walker-Smith JA, Monteleone G, MacDonald TT - Human Peyer's patch T cells are sensitized to dietary antigen and display a Th cell type 1 cytokine profile - J Immunol 2000 Nov 1;165(9):5315-21.
- 11) Peltonen R, Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Tuominen J, Toivanen P, Forre O, Eerola E - Changes of faecal flora in rheumatoid arthritis during fasting and one-year vegetarian diet - Br J Rheumatol 1994 Jul;33(7):638-43.
- 12) Roller M, Rechkemmer G, Watzl B - Prebiotic inulin enriched with oligofructose in combination with the probiotics Lactobacillus rhamnosus and Bifidobacterium lactis modulates intestinal immune functions in rats - J Nutr 2004;134(1):153-6.
- 13) Smith KM, Eaton AD, Finlayson LM, Garside P - Oral tolerance - Am J Respir Crit Care Med 2000 Oct;162(4 Pt 2):S175-8. Review.
- 14) Stagg AJ, Hart AL, Knight SC, Kamm MA. - The dendritic cell: its role in intestinal inflammation and relationship with gut bacteria - Gut 2003 Oct;52(10):1522-9. Review
- 15) Wasmuth HE, Kolb H - Cow's milk and immune-mediated diabetes - Proc Nutr Soc 2000 Nov;59(4):573-9. Review.
- 16) Rhee KJ, Sethupathi P, Driks A, Lanning DK, Knight KL - Role of commensal bacteria in development of gut-associated lymphoid tissues and preimmune antibody repertoire. - J Immunol 2004 Jan 15;172(2):1118-24.